

PCT/JP00/03574

JP00/3574

09/76215

260600

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 18 AUG 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 6月 4日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第158033号

出願人

Applicant(s):

鐘淵化学工業株式会社

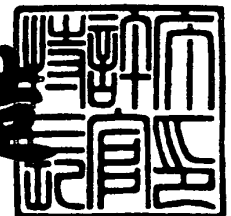
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3060319

【書類名】	特許願
【整理番号】	TKS-3865
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07D319/04
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県高砂市高砂町沖浜町 2 - 6 3
【氏名】	木崎 憲之
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県加古川市志方町成井 3 6 8 - 7
【氏名】	山田 勇喜雄
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県姫路市日出町 3 - 7 - 2 - 6 0 5
【氏名】	八十原 良彦
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県加古川市野口町長砂 1 2 8 9 - 8
【氏名】	西山 章
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県神戸市中央区琴ノ緒町 3 - 2 - 1 9 - 1 0 0 3
【氏名】	宮崎 真人
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県明石市二見町東二見 6 4 3 - 1 - 1 4 0 4
【氏名】	満田 勝
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県高砂市高砂町沖浜町 4 - 2 - 2 2
【氏名】	近藤 武志
【発明者】	
【住所又は居所】	兵庫県神戸市北区小倉台 6 - 1 5 - 3
【氏名】	上山 昇

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古川市加古川町粟津 82-2-501

【氏名】 井上 健二

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100086586

【弁理士】

【氏名又は名称】 安富 康男

【選任した代理人】

【識別番号】 100104813

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 信也

【選任した代理人】

【識別番号】 100108431

【弁理士】

【氏名又は名称】 村上 加奈子

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第221495号

【出願日】 平成10年 8月 5日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 033891

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9705256

【プルーフの要否】 要

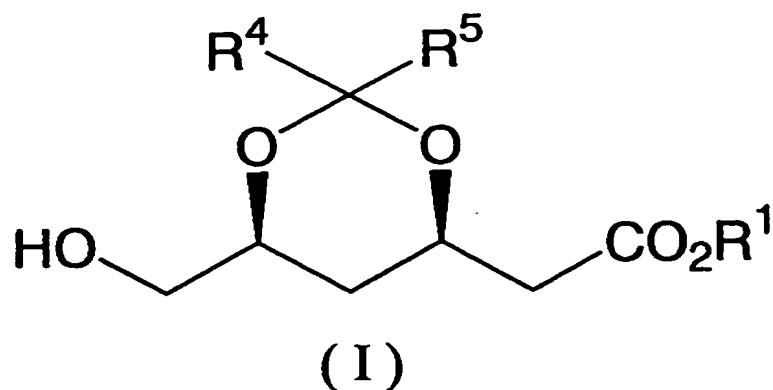
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性 2-〔6-（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジオキササン-4-イル〕 酢酸誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記化合物（I）；

【化 1】

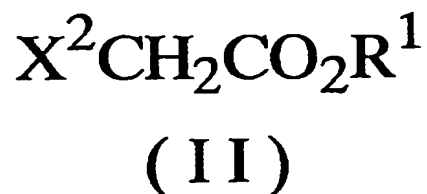


（式中、 $R^1$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、互いに結合して環を形成していてもよい。）

の製法であって、

（1）下記式（II）；

【化 2】

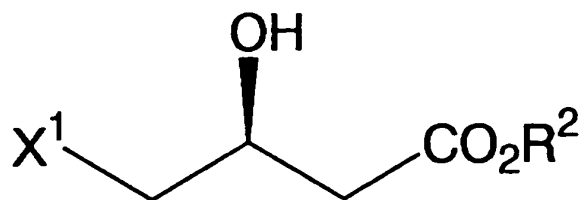


（式中、 $R^1$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^2$  は、水素またはハロゲン原子を表す。）

で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または 0 価の金属のいずれかを作用

させて調製されるエノラートを、下記化合物 (III) ;

【化 3】

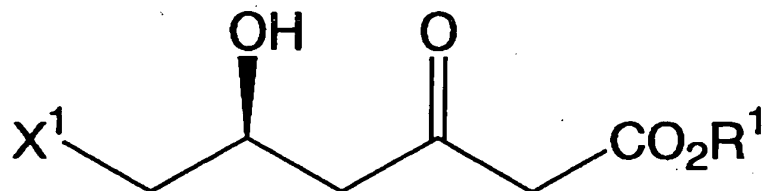


(III)

(式中、 $R^2$  は、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基又は炭素数 7~12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^1$  は、ハロゲン原子を表す。)

に -30℃ 以上の温度で反応させ、下記式 (IV) ;

【化 4】



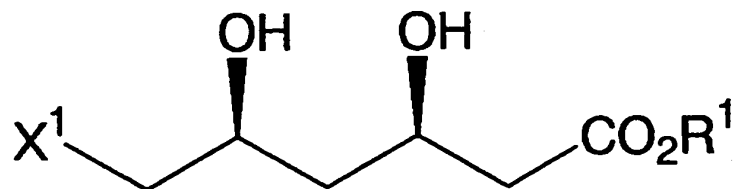
(IV)

(式中、 $R^1$ 、 $X^1$  は上記に同じ)

で表される化合物を製造し、

(2) 更にこの化合物を微生物を用いて還元することにより下記式 (V) ;

【化 5】



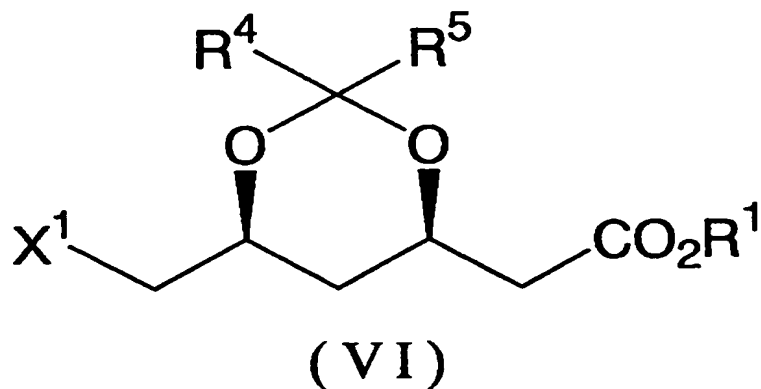
(V)

(式中、 $R^1$ 、 $X^1$  は上記に同じ)

で表される化合物を製造し、

(3) 更にこの化合物を酸触媒下、アセタール形成反応剤で処理することにより下記式 (VI) ;

【化 6】

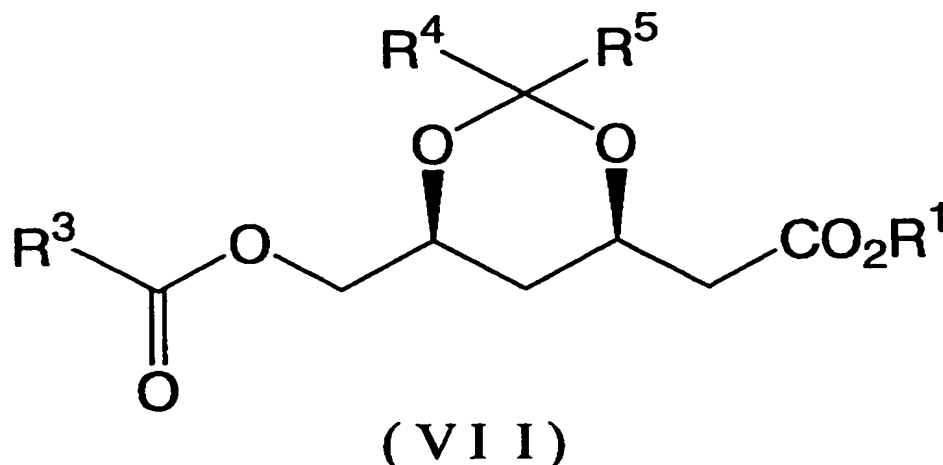


(式中、 $R^1$ 、 $X^1$  は上記に同じ。 $R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、互いに結合して環を形成していてもよい。)

で表される化合物を製造し、

(4) 更にこの化合物を、アシルオキシ化剤でアシルオキシ化することにより下記式 (VII) ;

【化 7】



(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は上記に同じ。 $R^3$  は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアル

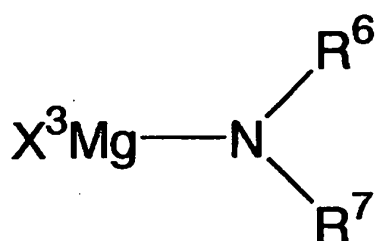
キル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。)

で表される化合物を製造し、

(5) 更にこの化合物を塩基存在下に加溶媒分解することからなる一般式 (I) で表される化合物の製造法。

【請求項 2】 酢酸エステル誘導体において  $X^2$  が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下式 (VII) ;

【化 8】



(VII)

(式中、 $R^6$ 、 $R^7$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基、炭素数 7～12 のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。 $X^3$  はハロゲン原子を表す。)

で表されるマグネシウムアミドを使用する請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 3】 マグネシウムアミドにおいて、 $R^6$  と  $R^7$  がイソプロピル基である請求項 2 記載の製造法。

【請求項 4】 マグネシウムアミドにおいて  $X^3$  が塩素原子である請求項 2 または 3 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 5】 酢酸エステル誘導体において  $X^2$  がハロゲン原子であり、エノラート調製に 0 価の金属としてマグネシウムまたは亜鉛のいずれかを使用する請求項 1 に記載の製造法。

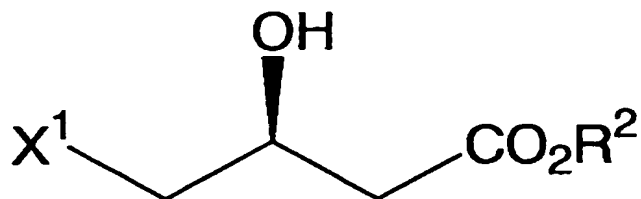
【請求項 6】 エノラートを反応させる際に、ポリエーテル類を添加する、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 7】 ポリエーテルとして、ジメトキシエタンを使用する請求項 6 に記

載の製造法。

【請求項 8】 下記式 (III) ;

【化 9】



(III)

(式中、 $\text{R}^2$  は、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基又は炭素数 7~12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{X}^1$  は、ハロゲン原子を表す。) を、

下記式 (IX) ;

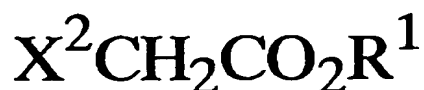
【化 10】



(IX)

(式中、 $\text{R}^8$  は、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基又は炭素数 7~12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{X}^4$  は、ハロゲン原子を表す。) で表されるグリニャール試薬で予め処理し、下記式 (II) ;

【化 11】



(II)

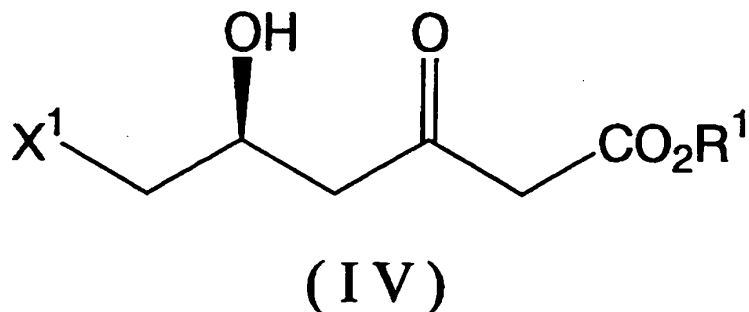
(式中、 $\text{R}^1$  は、水素、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基又は炭素数 7~12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{X}^2$  は、水素またはハロゲン原子を表す。) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基又は 0 価の



金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートと、 $-30^{\circ}\text{C}$ 以上の温度で反応させ、

下記式 (IV) ;

【化 12】

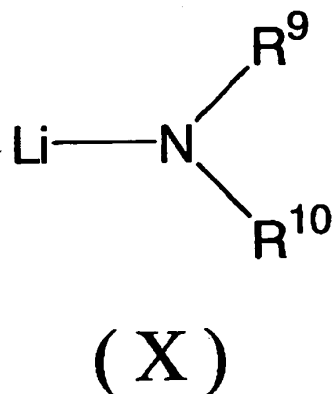


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{X}^1$  は上記に同じ) で表される化合物を製造する請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 9】グリニャール試薬において、 $\text{R}^8$  が tert-ブチル基で、 $\text{X}^4$  が塩素原子である請求項 8 記載の製造法。

【請求項 10】酢酸エステル誘導体において  $\text{X}^2$  が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下式 (X) ;

【化 13】



(式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  は、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基、炭素数 7~12 のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを使用する請求項 8 または 9 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 11】リチウムアミドにおいて  $\text{R}^9$  と  $\text{R}^{10}$  がイソプロピル基である請求

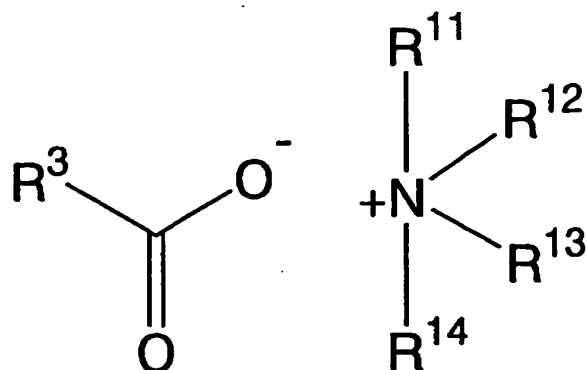
項 8 から 10 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 12】 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物として、ホルモアスカス属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、デバリオマイセス属、ゲオトリカム属、クライシア属、ハンゼヌーラ属、クルイベロマイセス属、ピキア属、ヤマダジーマ属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、シゾブラストポリオン属、チゴサッカロマイセス属に属する微生物から選ばれた微生物の培養液、菌体または菌体処理物を使用することを特徴とする、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 13】 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物が、ホルモアスカス・プラティポディス、キャンディダ・カティヌラータ、キャンディダ・ディバーサ、キャンディダ・フラクタス、キャンディダ・グラエボーサ、キャンディダ・グイラーモンディー、クリプトコッカス・フミコーラ、キャンディダ・インターメディア、キャンディダ・マグノリエ、キャンディダ・ムサエ、キャンディダ・ピントロペジー・バラエティ・ピントロペジー、キャンディダ・ピナス、キャンディダ・サケ、キャンディダ・ソノレンシス、キャンディダ・トロピカリス、クリプトコッカス・ラウレンティー、クリプトコッカス・テレウス、デバリオマイセス・ハンセニー・バラエティ・ファブリー、ゲオトリカム・エリエンス、クライシア・カプスラータ、クルイベロマイセス・マルキアヌス、ピキア・ボピス、ヤマダジーマ・ハプロフィア、ピキア・メンブランファシエンス、ロードトルラ・グルチニス、サッカロマイセス・セレピシエ、シゾブラストポリオン・コバヤシー、キャンディダ・クラウセニー、デバリオマイセス・ロウベルティー、チゴサッカロマイセス・ロウジーからなる群から選ばれた微生物である、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 14】 アシルオキシ化剤として、下式 (X I) ；

【化 14】



(XI)

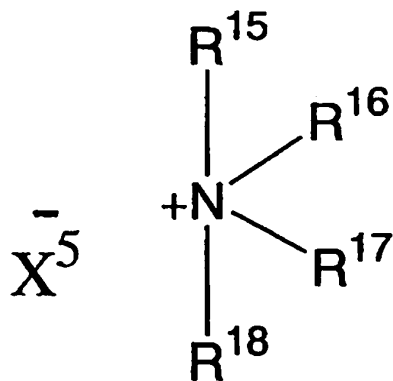
(式中、 $\text{R}^3$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$  は、それぞれ独立して、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。)

に示される 4 級アンモニウムカルボン酸塩を使用する請求項 1 から 13 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 15】 4 級アンモニウムカルボン酸塩において、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$  がいずれも  $n$ -ブチル基である請求項 14 に記載の製造法。

【請求項 16】 アシルオキシ化剤として、下式 (XII)；

【化 15】

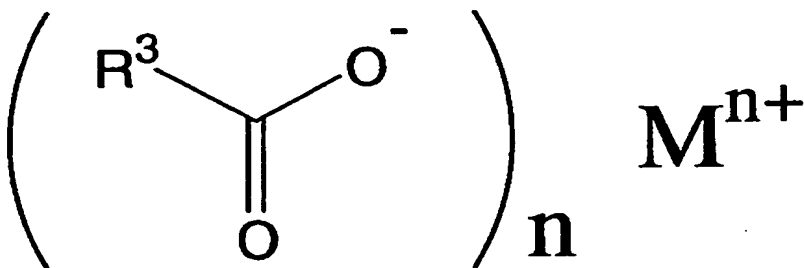


(XII)

(式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ は、それぞれ独立して、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^5$ は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基のうちのいずれかを表す。)

で表される4級アンモニウム塩と下式(XIII)；

【化16】



(XIII)

(式中、 $R^3$ は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のうちのいずれかを表す。nは1または2の整数を表す。)

で表されるカルボン酸塩の混合物を使用する請求項1から13のいずれかに記載の製造法。

【請求項17】 4級アンモニウム塩において、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ がいずれもn-ブチル基である請求項16に記載の製造法。

【請求項18】 4級アンモニウム塩において、 $X^5$ が塩素または臭素のいずれかである請求項16または17のいずれかに記載の製造法。

【請求項19】 カルボン酸塩において、Mがナトリウムまたはカリウムのいずれかである請求項16から18のいずれかに記載の製造法。

【請求項20】 4級アンモニウム塩を触媒として化学量論量以下の使用量とする請求項16から19のいずれかに記載の製造法。

【請求項21】 アシルオキシ化反応の溶媒にN,N-ジメチルホルムアミドを使用する請求項1から20のいずれかに記載の製造法。

【請求項 22】  $R^1$  が tert-ブチル基である請求項 1 から 21 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 23】  $R^2$  がエチル基である請求項 1 から 22 のいずれかに記載の製造法。

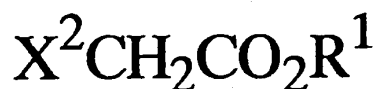
【請求項 24】  $R^3$  がメチル基である請求項 1 から 23 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 25】  $R^4$  と  $R^5$  がいずれもメチル基である請求項 1 から 24 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 26】  $X^1$  が塩素である請求項 1 から 25 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 27】 下記式 (II) ；

【化 17】

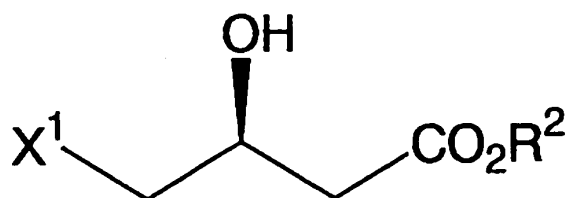


(II)

(式中、 $R^1$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^2$  は、水素またはハロゲン原子を表す。)

で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または 0 価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートを、下記化合物 (III) ；

【化 18】



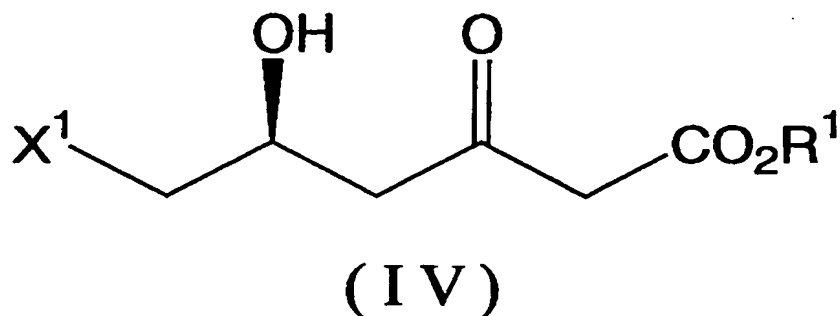
(III)

(式中、 $R^2$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又

は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。X<sup>1</sup> は、ハロゲン原子を表す。)

に -30℃ 以上の温度で反応させ、下記式 (IV) ;

【化 19】

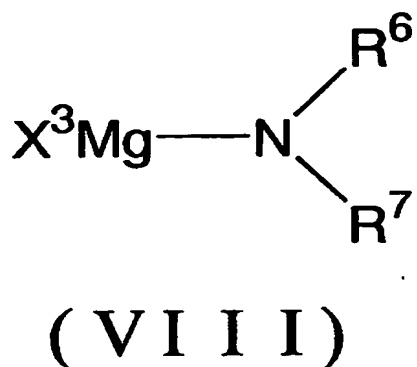


(式中、R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup> は上記に同じ)

で表される化合物を製造する方法。

【請求項 28】 酢酸エステル誘導体において X<sup>2</sup> が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下式 (VII) ;

【化 20】



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基、炭素数 7～12 のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。X<sup>3</sup> はハロゲン原子を表す。)

で表されるマグネシウムアミドを使用する請求項 27 に記載の製造法。

【請求項 29】 マグネシウムアミドにおいて、R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> がイソプロピル基である請求項 28 記載の製造法。

【請求項 30】 マグネシウムアミドにおいて X<sup>3</sup> が塩素原子である請求項 28

または 29 のいずれかに記載の製造法。

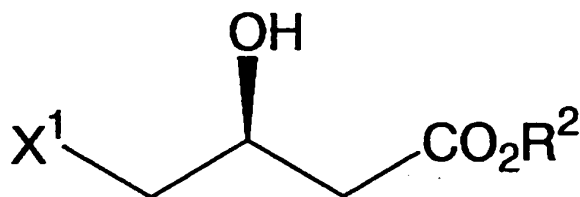
【請求項 31】 酢酸エステル誘導体において  $X^2$  がハロゲン原子であり、エノラート調製に 0 価の金属としてマグネシウムまたは亜鉛のいずれかを使用する請求項 27 に記載の製造法。

【請求項 32】 エノラートを反応させる際に、ポリエーテル類を添加する、請求項 27 から 31 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 33】 ポリエーテルとして、ジメトキシエタンを使用する請求項 32 に記載の製造法。

【請求項 34】 下記式 (III) ；

【化 21】



(III)

(式中、 $R^2$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^1$  は、ハロゲン原子を表す。) を、

下記式 (IX) ；

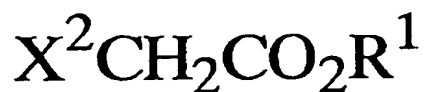
【化 22】



(IX)

(式中、 $R^8$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^4$  は、ハロゲン原子を表す。) で表されるグリニャール試薬で予め処理し、下記式 (II) ；

【化 23】

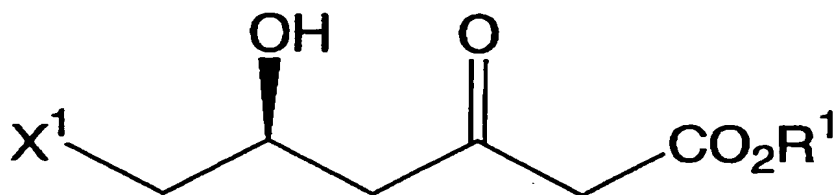


(II)

(式中、 $R^1$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^2$  は、水素またはハロゲン原子を表す。) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基又は 0 価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートと、 $-30^\circ\text{C}$  以上の温度で反応させ、

下記式 (IV) ;

【化 24】



(IV)

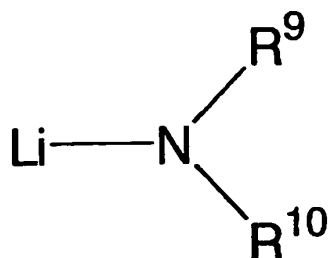
(式中、 $R^1$ 、 $X^1$  は上記に同じ) で表される化合物を製造する請求項 27 に記載の製造法。

【請求項 35】グリニャール試薬において、 $R^8$  が *tert*-ブチル基で、 $X^4$  が塩素原子である請求項 34 記載の製造法。

【請求項 36】酢酸エステル誘導体において  $X^2$  が水素原子であり、エノラート調製に塩基として下式 (X) ;



【化 25】



(X)

(式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリー  
ル基、炭素数7～12のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表す。)

で表されるリチウムアミドを使用する請求項34または35のいずれかに記載の  
製造法。

【請求項37】 リチウムアミドにおいて $\text{R}^9$ と $\text{R}^{10}$ がイソプロピル基である請求  
項34から36のいずれかに記載の製造法。

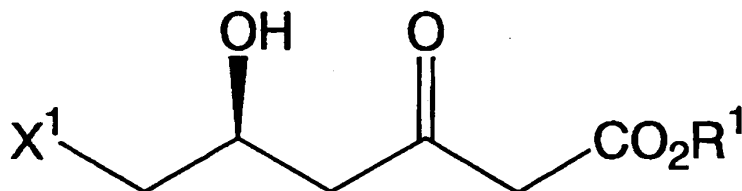
【請求項38】  $\text{R}^1$ がtert-ブチル基である請求項27から37のいずれ  
かに記載の製造法。

【請求項39】  $\text{R}^2$ がエチル基である請求項27から38のいずれかに記載の  
製造法。

【請求項40】  $\text{X}^1$ が塩素である請求項27から39のいずれかに記載の製造  
法。

【請求項41】 下記式(IV)；

【化 26】



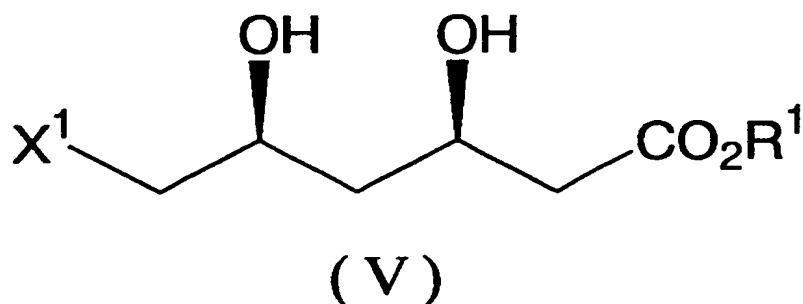
(IV)

(式中、 $\text{R}^1$ は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリー

ル基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。X<sup>1</sup> は、ハロゲン原子を表す。)

で表される化合物を微生物を用いて還元することにより、下記式 (V) ;

【化 27】



(式中、R<sup>1</sup>、X<sup>1</sup> は上記に同じ)

で表される化合物を製造する方法。

【請求項 4 2】 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物として、ホルモアスカス属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、デバリオマイセス属、ゲオトリカム属、クライシア属、ハンゼヌーラ属、クルイペロマイセス属、ピキア属、ヤマダジーマ属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、シゾプラストスポリオン属、チゴサッカロマイセス属に属する微生物から選ばれた微生物の培養液、菌体または菌体処理物を使用することを特徴とする、請求項 4 1 に記載の製造法。

【請求項 4 3】 微生物を用いて還元する工程において、使用する微生物が、ホルモアスカス・プラティポディス、キャンディダ・カティヌラータ、キャンディダ・ディバーサ、キャンディダ・フラクタス、キャンディダ・グラエボーサ、キャンディダ・グイラーモンディー、クリプトコッカス・フミコーラ、キャンディダ・インターメディア、キャンディダ・マグノリエ、キャンディダ・ムサエ、キャンディダ・ピントロペジー・バラエティ・ピントロペジー、キャンディダ・ピナス、キャンディダ・サケ、キャンディダ・ソノレンシス、キャンディダ・トロピカリス、クリプトコッカス・ラウレンティー、クリプトコッカス・テレウス、デバリオマイセス・ハンセニー・バラエティ・ファブリー、ゲオトリカム・エリエンス、クライシア・カプスラータ、クルイペロマイセス・マルキアヌス、ピキ

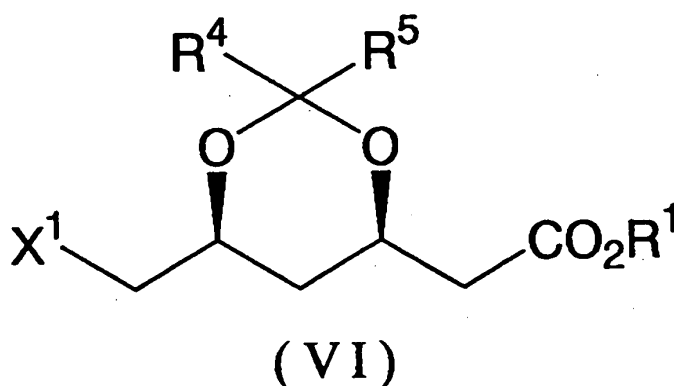
ア・ボビス、ヤマダジーマ・ハプロフィア、ピキア・メンブランファシエンス、ロードトルーラ・グルチニス、サッカロマイセス・セレビシエ、シゾブラストスポリオン・コバヤシー、キャンディダ・クラウセニー、デバリオマイセス・ロウベルティー、チゴサッカロマイセス・ロウジーからなる群から選ばれた微生物である、請求項 41 または 42 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 44】  $R^1$  が tert-ブチル基である請求項 41 から 43 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 45】  $X^1$  が塩素である請求項 41 から 44 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 46】 下記式 (VI) ；

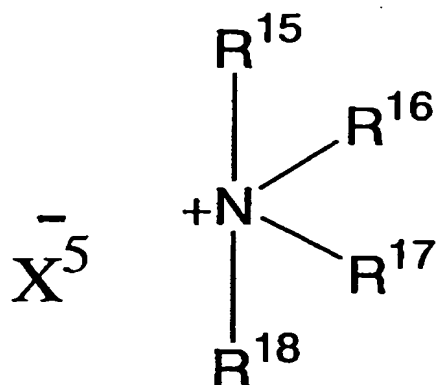
【化 28】



(式中、 $R^1$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^1$  は、ハロゲン原子を表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、互いに結合して環を形成していてもよい。)

で表される化合物に、下式 (XII) ；

【化 29】

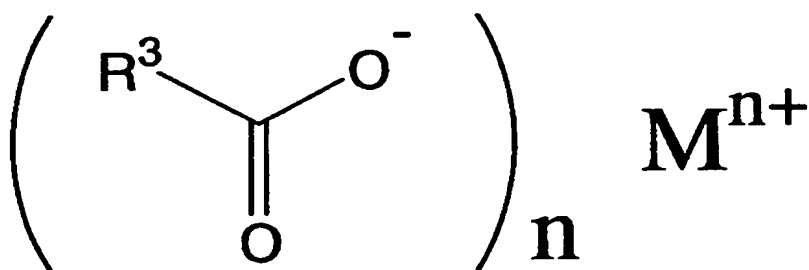


(XII)

(式中、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ は、それぞれ独立して、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{X}^5$ は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基のうちのいずれかを表す。)

で表される4級アンモニウム塩と下式(XIII)；

【化 30】

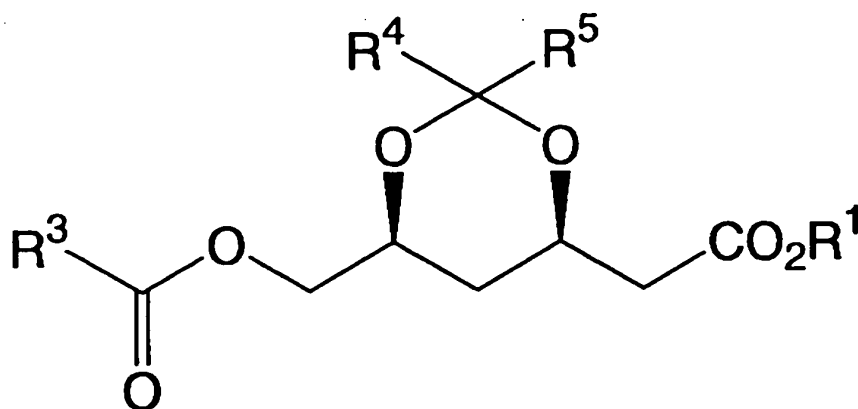


(XIII)

(式中、 $\text{R}^3$ は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{M}$ は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のうちのいずれかを表す。 $n$ は1または2の整数を表す。)

で表されるカルボン酸塩の混合物をアシルオキシ化剤として反応させ、アシルオキシ化することにより、下記式(VII)；

【化 3 1】



(VI I)

(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は上記に同じ。 $R^3$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。)

で表される化合物を製造する方法。

【請求項 47】 4 級アンモニウム塩において、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  がいずれも *n*-ブチル基である請求項 46 に記載の製造法。

【請求項 48】 4 級アンモニウム塩において、 $X^5$  が塩素または臭素のいずれかである請求項 46 または 47 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 49】 カルボン酸塩において、 $M$  がナトリウムまたはカリウムのいずれかである請求項 46 から 48 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 50】 4 級アンモニウム塩を触媒として化学量論量以下の使用量とする請求項 46 から 49 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 51】 アシルオキシ化反応の溶媒に *N*、*N*-ジメチルホルムアミドを使用する請求項 46 から 50 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 52】  $R^1$  が *tert*-ブチル基である請求項 46 から 51 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 53】  $R^3$  がメチル基である請求項 46 から 52 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 54】  $R^4$  と  $R^5$  がいずれもメチル基である請求項 46 から 53 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 55】  $X^1$  が塩素である請求項 46 から 54 のいずれかに記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品中間体、特に HMG-CoA 還元酵素阻害剤中間体として有用な光学活性 2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル] 酢酸誘導体の製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来、2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル] 酢酸誘導体の製造法として、以下の様な方法が知られている。

(1) 3-ヒドロキシー-γ-ブチロラクトンを出発物質とし、3,5-ジヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を経由して3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(特開平4-173767)

(2) 3,4-ジヒドロキシブチルニトリルのアセトニドを出発物質とし、3,5-ジヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を経由して3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(特開平2-262537)

(3) 4-クロロアセト酢酸エステルをベンジロキシ化した後、還元、増炭等の工程を経て3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体に変換する方法。(特開平6-65226)

(4) 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エステルを出発物質とし、増炭、還元等の工程を経て3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(US5278313)

(5) リンゴ酸を出発物質とし、2,4-ジヒドロキシアジピン酸誘導体を経由して3,5,6-トリヒドロキシヘキサン酸エステル誘導体を合成する方法。(特開平4-69355)

【0003】

しかしこれらの方法は、その製造工程の一部に-80℃付近の超低温反応や(1

、2、4、5)、 $100\text{ kg/cm}^2$  もの高圧水素化反応(3)を含んでおり、特別な反応設備を必要としている。また随所に高価な原料を使用しているなど、工業的な生産を行う上で効率的な方法ではない。

【0004】

例えば従来技術(4)においては、第1工程で4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エステルに対し、酢酸tert-ブチルのエノラートを $-78^{\circ}\text{C}$ の超低温下で高価なリチウムヘキサメチルジシラジドを塩基に用いて反応させ、第2工程では、再び $-78^{\circ}\text{C}$ の超低温下で高価なジエチルメトキシボランと水素化ホウ素ナトリウムを用い立体選択的還元を行う。さらに第4工程で、高価な1-メチル-2-ピロリジノンを経た溶媒とし、高価な酢酸テトラn-ブチルアンモニウムでアセトキシ化反応を行う。

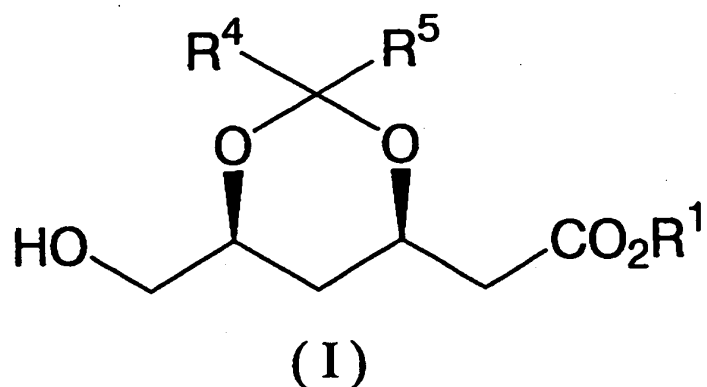
【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上記に鑑み、本発明の目的は、医薬品中間体として有用な下式(I)；

【0006】

【化32】



【0007】

(式中、 $\text{R}^1$  は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  は、互いに結合して環を形成していてもよい。)に示される光学活性2-[6-(ヒドロキ

シメチル) - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル] 酢酸誘導体を、超低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価な原料から簡便に製造できる方法を提供することにある。

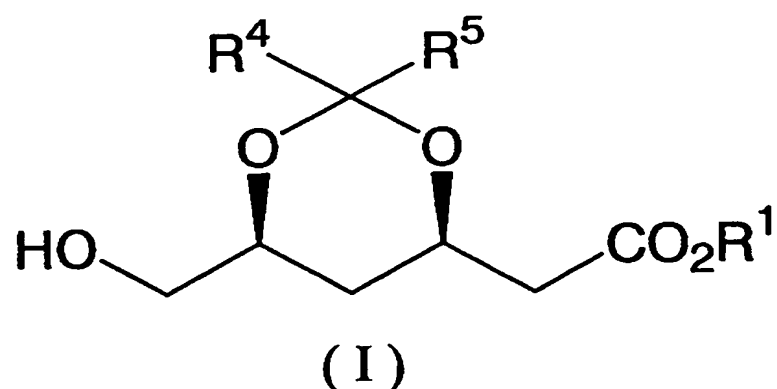
【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記現状に鑑み鋭意検討を行った結果、低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から下式 (I) ;

【0009】

【化 3 3】



【0010】

(式中、 $R^1$  は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール基又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、互いに結合して環を形成していてもよい。) に示される光学活性 2 - [6 - (ヒドロキシシメチル) - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル] 酢酸誘導体の簡便な製造法を開発するに至った。

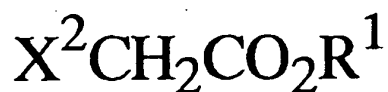
【0011】

すなわち、本発明は、(1) 下記式 (II) ;

【0012】



【化 3 4】



(II)

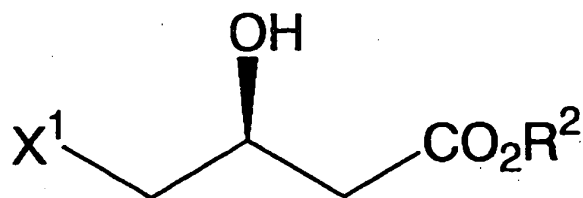
【0013】

(式中、 $R^1$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^2$  は、水素またはハロゲン原子を表す。) で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または 0 価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートを、下記化合物 (III)

;

【0014】

【化 3 5】



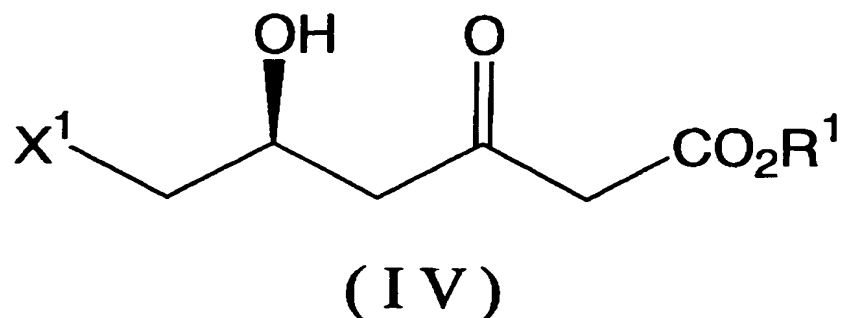
(III)

【0015】

(式中、 $R^2$  は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $X^1$  は、ハロゲン原子を表す。) に  $-30^\circ\text{C}$  以上の温度で反応させ、下記式 (IV) ;

【0016】

【化 36】

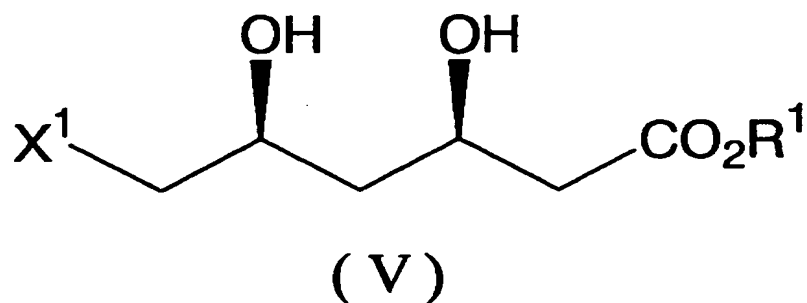


【0017】

(式中、 $R^1$ 、 $X^1$  は上記に同じ) で表される化合物を製造する工程、及び (2) この化合物を微生物を用いて還元することにより下記式 (V) ;

【0018】

【化 37】

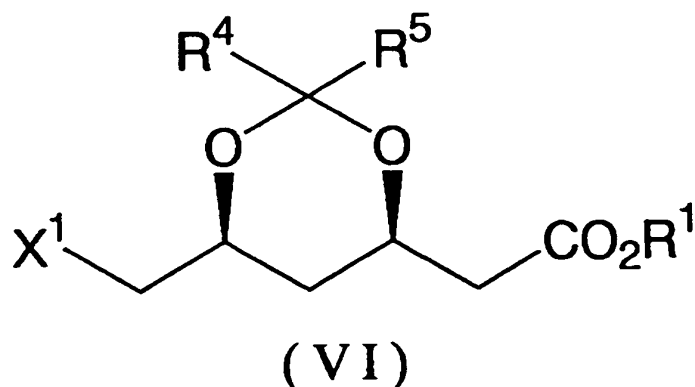


【0019】

(式中、 $R^1$ 、 $X^1$  は上記に同じ) で表される化合物を製造する工程、及び (3) この化合物を酸触媒下、アセタール形成反応剤で処理することにより下記式 (VI) ;

【0020】

【化 38】

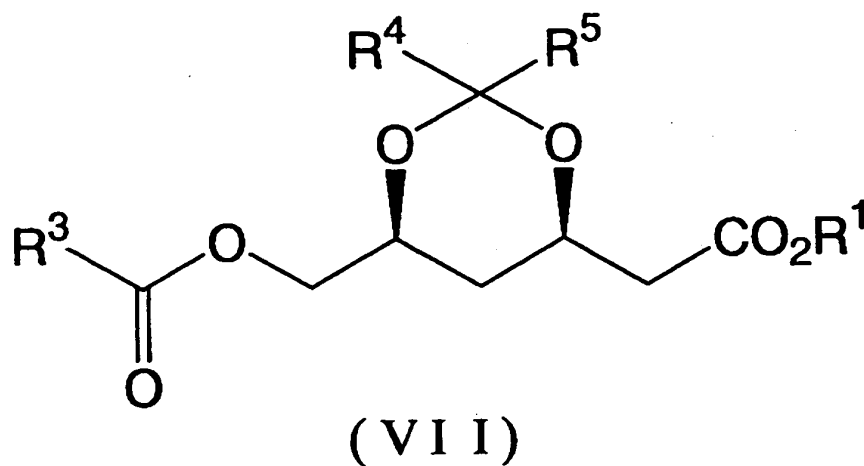


【0021】

(式中、 $R^1$ 、 $X^1$  は上記に同じ。 $R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 $R^4$ 、 $R^5$  は、互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される化合物を製造する工程、及び (4) この化合物を、アシルオキシ化剤でアシルオキシ化することにより下記式 (VII)；

【0022】

【化 39】

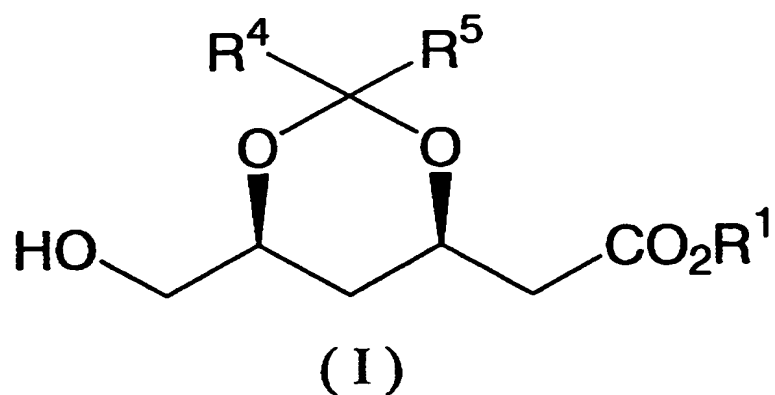


【0023】

(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は上記に同じ。 $R^3$  は、水素、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される化合物を製造する工程、及び (5) この化合物を塩基存在下に加溶媒分解する工程からなる一般式 (I)；

【0024】

【化40】



【0025】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は、上記に同じ。)で表される光学活性2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体の製造法である。

以下に本発明を詳述する。

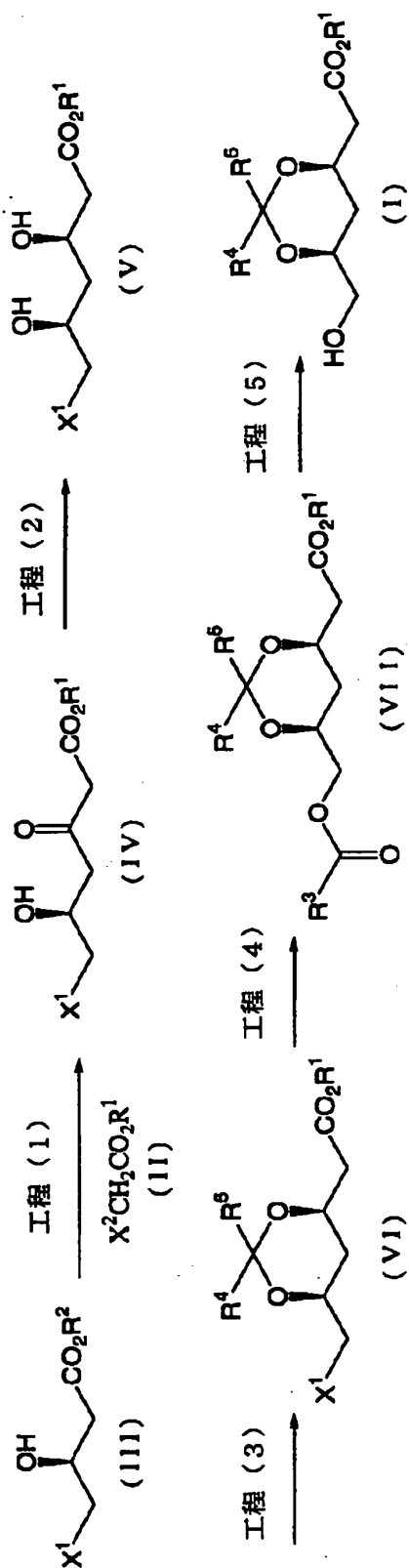
【0026】

【発明の実施の形態】

本発明は下記反応式に示されるように、(1)から(5)の5工程の非超低温反応から成立する。

【0027】

【化 4 1】



【0028】

以下、本発明を工程ごとに順をおって詳述する。

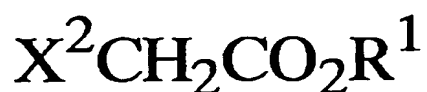
【0029】

工程(1)

本工程において、下記式(II)；

【0030】

【化42】



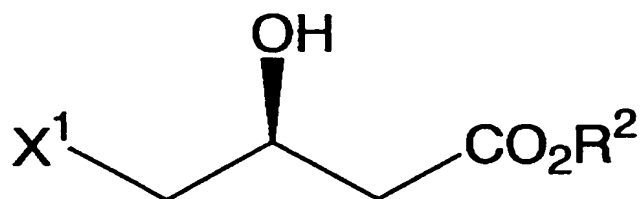
(II)

【0031】

で表される酢酸エステル誘導体に対し、塩基または0価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートを、下記化合物(III)；

【0032】

【化43】



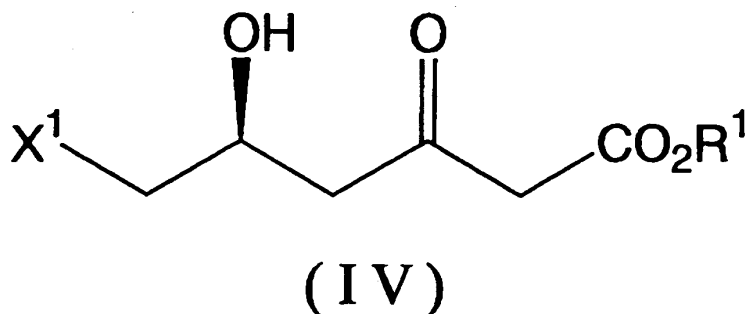
(III)

【0033】

に示される(3S)体の立体配置を有するヒドロキシ酢酸誘導体に-30℃以上の温度で反応させ、下記式(IV)；

【0034】

【化 4 4】



【0035】

で表される (5S) 体の立体配置を有するヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を製造する。

【0036】

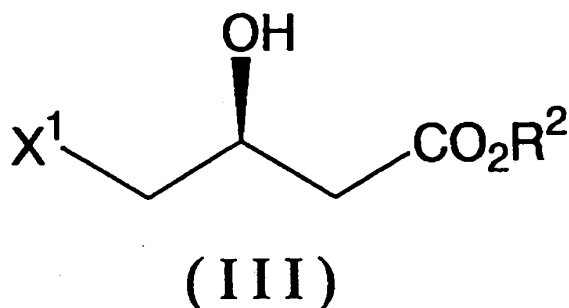
一般に、酢酸エステル等のエノラートが関与する反応を、 $-30^{\circ}\text{C}$ 以上といった非超低温反応で行うと、エノラートの自己縮合が主に進行し、目的反応の変換率を著しく低下させる結果となる。しかし、本発明者らにより開発された下記の方法によると、酢酸エノラートの自己縮合を最小限に制御でき、目的反応を高収率で実行することが可能となった。

【0037】

工程 (1) で用いられるヒドロキシ酪酸誘導体、下記化合物 (III)；

【0038】

【化 4 5】



【0039】

において、3-位における立体配置は (S) 体であり、 $R^2$  は、炭素数 1~12 のアルキル基、炭素数 6~12 のアリール基、炭素数 7~12 のアラルキル基等

であり、具体的には、メチル基、エチル基、*i*-プロピル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ニトロベンジル基などがあげられ、好ましくはメチル基またはエチル基があげられる。より好ましくはエチル基である。

#### 【0040】

また、 $X^1$  は、ハロゲン原子を表し、具体的には、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられ、好ましくは塩素、臭素があげられる。より好ましくは塩素である。

尚、(3S)配置を有する光学活性なヒドロキシ酪酸誘導体は公知の方法（例えば、特許第1723728号明細書）により大量生産が可能である。

#### 【0041】

工程(1)で用いられる酢酸エステル誘導体において、 $R^1$  は、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、水素、メチル基、エチル基、*i*-プロピル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ニトロベンジル基などがあげられ、好ましくは*tert*-ブチル基があげられる。

#### 【0042】

また、 $X^2$  は、水素またはハロゲン原子を表し、具体的には、水素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられ、好ましくは水素、臭素などがあげられる。

#### 【0043】

酢酸エステル誘導体の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、1モル当量から10モル当量であり、好ましくは1モル当量から5モル当量である。

#### 【0044】

工程(1)では、酢酸エステル誘導体に対し、塩基または0価の金属のいずれかを作用させてエノラートを調製する。

一般に、酢酸エステルの $X^2$  が水素であるとき、エノレート調製に塩基が用いられ、 $X^2$  がハロゲン原子のとき、エノレート調製に0価の金属が用いられる。

#### 【0045】

エノレート調製時に用いられる塩基として、例えば、リチウムアミド、リチウム



ジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等のリチウムアミド類、あるいは、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド、臭化マグネシウムジイソプロピルアミド、ヨウ化マグネシウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等のマグネシウムアミド類、あるいは、ナトリウムアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド等のナトリウムアミド類、あるいは、カリウムアミド、カリウムジイソプロピルアミド等のカリウムアミド類、あるいは、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、あるいは、メチルマグネシウムブロミド、*i*-プロピルマグネシウムクロリド、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド等のグリニャール (G r i g n a r d) 試薬類、あるいは、ナトリウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド、あるいは、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物があげられる。

【0046】

塩基として好ましくは、マグネシウムアミド類、リチウムアミド類あるいはグリニャール (G r i g n a r d) 試薬等である。

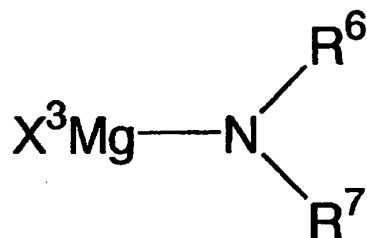
尚、これらの塩基は単独もしくは組み合わせて使用する。例えば、リチウムアミド類は、グリニャール試薬と組み合わせると効果的である。

【0047】

マグネシウムアミドは一般式 (V I I I) ；

【0048】

【化46】



(V I I I)

【0049】

で表される。ここで $R^6$ 、 $R^7$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基、または、シリル基のいずれかを表し、具体的には、メチル基、エチル基、i-プロピル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、フェニルジメチルシリル基などがあげられ、好ましくはイソプロピル基があげられる。また $X^3$ はハロゲン原子を表し、好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。より好ましくは塩素である。

【0050】

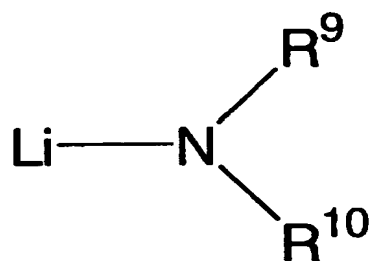
尚、マグネシウムアミドは、安価で入手容易な第2アミンとグリニャール (G r i g n a r d) 試薬とから公知の方法 (例えば特開平 8-523420 明細書) により調製できる。あるいは、リチウムアミドとマグネシウムハロゲン化物とから公知の方法 (例えば、J. O r g. C h e m. 1991, 56, 5978-5980) により調製できる。

【0051】

リチウムアミドは一般式 (X) ；

【0052】

【化47】



(X)

【0053】

で表される。ここで $R^9$ 、 $R^{10}$ は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基、または、シリル基のいずれか

を表し、具体的には、メチル基、エチル基、i-プロピル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、フェニルジメチルシリル基などがあげられ、好ましくはイソプロピル基があげられる。

【0054】

グリニャール (Grignard) 試薬は、下式 (IX) ;

【0055】

【化48】



(IX)

【0056】

の一般式で示される。ここで $R^8$ は、炭素数1~12のアルキル基、炭素数6~12のアリール基又は炭素数7~12のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、p-ニトロベンジル基などがあげられ、好ましくはメチル基、エチル基、i-プロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基などがあげられる。より好ましくはtert-ブチル基である。また $X^4$ はハロゲン原子を表し、好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。より好ましくは塩素である。

【0057】

工程(1)における塩基の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、1モル当量から10モル当量であり、好ましくは2モル当量から6モル当量である。

【0058】

工程(1)のエノラート調製時に使用できる0価の金属は、亜鉛、マグネシウム、スズ等であり、好ましくは、亜鉛、マグネシウムである。

工程(1)における0価の金属の使用量は、ヒドロキシ酪酸誘導体に対し、1モ

ル当量から 20 モル当量であり、好ましくは 2 モル当量から 8 モル当量である。

【0059】

工程(1)において、使用できる溶媒としては、例えば、非プロトン性の有機溶媒が挙げられる。上記有機溶媒として、例えばベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。上記溶媒においては、ベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒等が好ましく、より好ましくは、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のポリエーテル系溶媒である。ポリエーテル系溶媒は、単独溶媒として使用してもよいが、他の反応溶媒中にこれらを添加物としてヒドロキシ酪酸誘導体に対し1モル当量から10モル当量程度添加するだけでもよい。なかでも好ましいのはジメトキシエタンである。

【0060】

工程(1)の反応温度は、好ましくは-30℃から100℃、より好ましくは-10℃から60℃である。

【0061】

工程(1)において、反応剤の混合順序は任意であるが、好ましくは、ヒドロキシ酪酸誘導体と酢酸エステル誘導体の混合溶液に対し、塩基を添加して反応を行うとよい。

【0062】

さらに好ましくは、ヒドロキシ酪酸誘導体と酢酸エステル誘導体の混合溶液に対し、予め、メチルマグネシウムブロミド、*i*-プロピルマグネシウムクロリド、

tert-ブチルマグネシウムクロリド等のグリニャール (Grignard) 試薬、あるいは、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド、臭化マグネシウムジイソプロピルアミド、ヨウ化マグネシウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等のマグネシウムアミド類の溶液を滴下した後、更に、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等のリチウムアミド類あるいはマグネシウムアミド類の溶液を滴下して反応を行うとよい。

また、ヒドロキシ酪酸誘導体を、グリニャール試薬で予め処理し、酢酸エステル誘導体に対し、0価の金属を作用させて調製されるエノラートと反応させてもよい。

#### 【0063】

工程(1)において、反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液と、一般的な無機または有機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸等を混合し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を行い、さらに純度を高めてもよい。

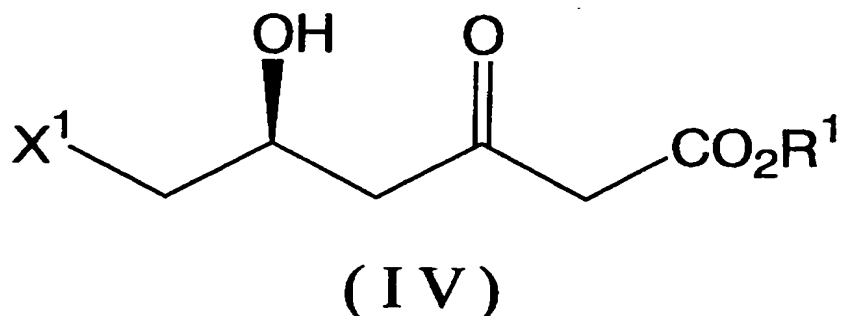
#### 【0064】

#### 工程(2)

本工程において、工程(1)で得られた下記式(IV)；

#### 【0065】

【化 49】

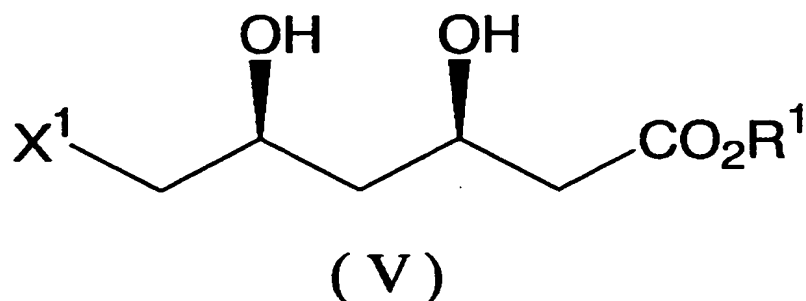


【0066】

に示される (5 S) 体の立体配置を有するヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を微生物を用いて還元することにより、下記式 (V) ;

【0067】

【化 50】



【0068】

に示される (3 R, 5 S) 体の立体配置を有するジヒドロキシヘキサン酸誘導体を製造する。

【0069】

一般に上記のようなヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体のカルボニル基を高立体選択的に還元する場合、超低温条件下、アルキルボランの存在下に水素化ホウ素ナトリウム等のヒドリド還元剤で還元する方法がとられる (例えば、US 5278313)。

本発明において本発明者らは、ヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を安価に非超低温下で立体選択的に還元するべく、微生物を用いた還元法を開発した。

【0070】

工程(2)で用いられる、ヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を還元して、ジヒドロキシヘキサン酸誘導体に変換する微生物は、以下に説明する方法によって見出すことができる。例えば、グルコース5%、ペプトン0.5%、リン酸二水素カリウム0.2%、リン酸水素二カリウム0.1%、硫酸マグネシウム0.02%、酵母エキス0.1%の組成からなるA培地50ml(pH6.5)を500ml容坂口フラスコに入れ殺菌後、微生物を植え、30℃で2~3日間振とう培養する。その後、菌体を遠心分離によって集め、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルエステルを0.1~0.5%およびグルコース5%を含んだリン酸緩衝液25mlに懸濁し、500ml容坂口フラスコ中で2~3日間30℃で振とうする。変換反応ののち反応液と同体積の酢酸エチルを加え抽出を行ない生成する6-クロロ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルエステルを高速液体クロマトクロマトグラフィー(カラム:ナカライテスク社製コスモシール5CN-R(4.6mm×250mm)、溶離液:1mMリン酸水溶液/アセトニトリル=5/1、流速:0.7ml/min、検出:210nm、カラム温度:30℃、溶出時間((3S,5S)-6-クロロ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルエステル:12.5分、(3R,5S)-6-クロロ-3,5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルエステル:13.5分、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルエステル:17分)により分析する。

#### 【0071】

本発明に使用しうる微生物としては、ホルモアスカス属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、デバリオマイセス属、ゲオトリカム属、クライシア属、ハンゼヌーラ属、クルイベロマイセス属、ピキア属、ヤマダジーマ属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、チゾブラストスポロン属、チゴサッカロマイセス属に属する微生物が使用しうる。具体的には例えば、ホルモアスカス・プラティポディス(*Hormoascus platypodis*)IFO1471、キャンディダ・カティヌラータ(*Candida catenulata*)IFO0745、キャンディダ・ディバーサ(*Candida diversa*)IFO1019、キャンディダ・フラクタス(*Candida fructus*)IFO1

581、キャンディダ・グラエボーサ (*Candida glabrosa*) IFO1353、キャンディダ・グイラーモンディー (*Candida guilliermondii*) IFO0454、クリプトコッカス・フミコーラ (*Cryptococcus humicola*) IFO0760、キャンディダ・インターメディア (*Candida intermedia*) IFO0761、キャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*) IFO0705、キャンディダ・ムサエ (*Candida musae*) IFO1582、キャンディダ・ピントロペジー・バラエティ・ピントロペジー (*Candida pintolopesii* var. *pintolopenii*) IFO0729、キャンディダ・ピナス (*Candida pinus*) IFO0741、キャンディダ・サケ (*Candida sake*) IFO0435、キャンディダ・ソノレンシス (*Candida sonorensis*) IFO10027、キャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) IFO1401、クリプトコッカス・ラウレンティー (*Cryptococcus laurentii*) IFO0609、クリプトコッカス・テレウス (*Cryptococcus terreus*) IFO0727、デバリオマイセス・ハンセニー・バラエティ・ファブリー (*Debaryomyces hansenii* var. *fabryi*) IFO0058、ゲオトリカム・エリエンス (*Geotrichum eriense*) ATCC22311、クライシア・カプスラータ (*Kuraishia capsulata*) IFO0721、クルイベロマイセス・マルキアヌス (*Kluyveromyces marxianus*) IFO0288、ピキア・ボビス (*Pichia bovis*) IFO1886、ヤマダジーマ・ハプロフィア (*Yamadazyma haplophila*) IFO0947、ピキア・メンブランファシエンス (*Picha membranaefaciens*) IFO0458、ロードトルーラ・グルチニス (*Rhodotorula glutinis*) IFO1099、サッカロマイセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) IFO0718、シゾブラストスポリオン・コバヤシー (*Schizoblastosporion kobayashii*) IFO1644、キャンディダ・クラウセニー (



*Candida clausenii*) IFO0759、デバリオマイセス・ロウベルティー (*Debaryomyces robertsii*) IFO1277、チゴサッカロマイセス・ロウジー (*Zygosaccharomyces rouxii*) IFO0493などを用いることができる。これら微生物は一般に、入手または購入が容易な保存株から得ることができる。また、自然界から分離することもできる。なお、これらの微生物に変異を生じさせてより本反応に有利な性質を有する菌株を得ることもできる。

#### 【0072】

これらの微生物の培養には、通常これらの微生物が資化しうる栄養源であれば何でも使用しうる。たとえば、グルコース、シュクロース、マルトース等の糖類、乳酸、酢酸、クエン酸、プロピオン酸等の有機酸類、エタノール、グリセリン等のアルコール類、パラフィン等の炭化水素類、大豆油、菜種油等の油脂類、またはこれらの混合物等の炭素源や、硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、尿素、酵母エキス、肉エキス、ペプトン、コーンスチープリカー等の窒素源を混合することもできる。更に、その他の無機塩、ビタミン類等の栄養源を適宜混合することもできる。

#### 【0073】

微生物の培養は通常一般の条件により行なうことができ、例えば、pH4.0～9.5、温度範囲20℃～45℃の範囲で、好氣的に10～96時間培養する。ヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体に微生物を反応させる場合においては、通常、上記微生物の培養液をそのまま反応に使用することもできるが、培養液の濃縮物も用いることができる。また、培養液中の成分が反応に悪影響を与える場合には、培養液を遠心分離等により処理して得られる菌体または菌体処理物を使用することが好ましい。

#### 【0074】

上記微生物の菌体処理物としては特に限定されず、例えば、アセトンや五酸化二リンによる脱水処理またはデシケーターや扇風機を利用した乾燥によって得られる乾燥菌体、界面活性剤処理物、溶菌酵素処理物、固定化菌体または菌体を破碎した無細胞抽出標品などをあげることができる。更に、培養物より不斉還元反応

を触媒する酵素を精製し、これを使用してもよい。

【0075】

還元反応の際には、基質であるヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を反応の初期に一括して添加してもよく、反応の進行にあわせて分割して添加してもよい。

【0076】

また、反応時の温度は通常10～60℃、好ましくは、20～40℃であり、反応時のpHは2.5～9、好ましくは、5～9である。

【0077】

反応液中の微生物の濃度はこれらの基質を還元する能力に応じ適宜決定すればよい。また、反応液中の基質濃度は0.01～50% (W/V) が好ましく、より好ましくは、0.1～30%である。

【0078】

反応は通常、振とうまたは通気攪拌しながら行なう。反応時間は基質濃度、微生物の濃度およびその他の反応条件により適宜決定される。通常、2～168時間で反応が終了するように各条件を設定することが好ましい。

【0079】

還元反応を促進させるために、反応液にグルコース、エタノールなどのエネルギー源を1～30%の割合で加えると優れた結果が得られるので好ましい。また、一般に生物学的方法による還元反応に必要とされている還元型ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチド (NADH)、還元型ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 等の補酵素を添加することにより、反応を促進させることもできる。具体的には、反応液に直接これらを添加してもよく、NADH、NADPHを生成する反応系を酸化型の補酵素とともに反応液に添加してもよい。例えば、ギ酸脱水素酵素がギ酸から二酸化炭素と水とを生成する際にNADをNADHに還元する反応系や、グルコース脱水素酵素がグルコースからグルコノラクトンを生成する際にNADまたはNADPをNADHまたはNADPHにそれぞれ還元する反応系を利用することができる。また、トリトン（ナカライテスク社製）、スパン（関東化学社製）、ツイーン（ナカライテスク社製）などの界面活性剤を反応液に添加することも効果的である。さらに、基質および／ま

たは還元反応の生成物であるアルコール体による反応の阻害を回避する目的で、酢酸エチル、酢酸ブチル、イソプロピルエーテル、トルエンなどの水に不溶な有機溶媒を反応液に添加してもよい。さらに、基質の溶解度を高める目的で、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどの水に可溶な有機溶媒を添加することもできる。

【0080】

還元反応により生成したジヒドロキシヘキサン酸誘導体の採取は、反応液から直接、あるいは菌体等を分離後、酢酸エチル、トルエン等の溶剤で抽出し、脱溶剤することにより行なう。さらに、再結晶操作、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等により精製すれば高純度のジヒドロキシヘキサン酸誘導体を得ることができる。

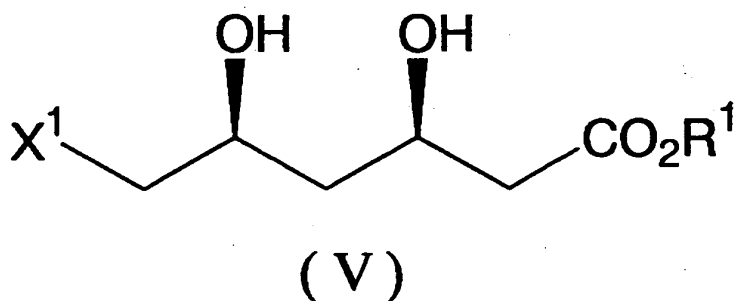
【0081】

### 工程 (3)

本工程において、工程 (2) で得られた、下記式 (V) ；

【0082】

【化51】

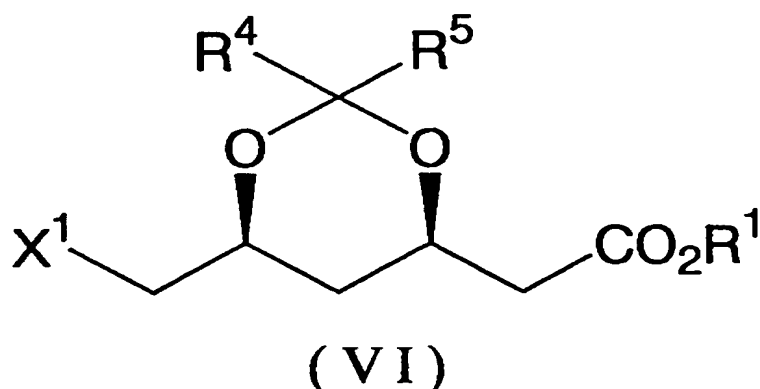


【0083】

に示される (3R, 5S) 体の立体配置を有するジヒドロキシヘキサン酸誘導体を、公知のアセタール形成反応、例えば、酸触媒下、アセタール形成反応剤で処理することにより下記式 (VI) ；

【0084】

【化 52】



【0085】

に示される (4 R, 6 S) 体の立体配置を有するハロメチルジオキサニル酢酸誘導体を製造する。

【0086】

工程 (3) において、使用できるアセタール形成反応剤としては、例えば、ケトン、アルデヒド、アルコキシアリカン、アルコキシアリケン等が挙げられる。上記ケトン、アルデヒド、アルコキシアリカン、アルコキシアリケンの具体例としては、例えば、アセトン、シクロヘキサノン、ホルムアルデヒド、ベンズアルデヒド、ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、2-メトキシプロパン、1, 1-ジメトキシシクロヘキサン等が挙げられる。好ましくは、アセトン、2-メトキシプロパン、2, 2-ジメトキシプロパンである。

【0087】

工程 (3) において使用する、アセタール形成反応剤の使用量は、ジヒドロキシヘキサン酸誘導体に対し、好ましくは 1~10 モル当量であり、より好ましくは 1~5 モル当量である。また、反応を速やかに促進させる目的で、アセタール形成反応剤を反応溶媒として使用することができる。

【0088】

工程 (3) において、使用できる酸触媒は、ルイス酸又はブレンステッド酸である。上記ルイス酸、ブレンステッド酸としては、例えば、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、二塩化亜鉛、四塩化スズ等のルイス酸；シュウ酸、ギ酸、酢酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸；メタンスルホン酸、p-トルエ

ンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸；塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等の無機酸等が挙げられる。好ましくは、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホン酸である。

#### 【0089】

工程（3）において使用する、酸触媒の使用量は、ジヒドロキシヘキサン酸誘導体に対し、好ましくは 0.001～0.5 モル当量であり、より好ましくは 0.005～0.1 モル当量である。

#### 【0090】

工程（3）の反応は、無溶媒でも実施できるが、各種有機溶媒を反応溶媒に使用してもよい。上記有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記有機溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。好ましくは、トルエン、アセトン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等である。

#### 【0091】

工程（3）の反応温度は、-20℃から100℃、好ましくは0℃から50℃である。

#### 【0092】

工程（3）の反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を

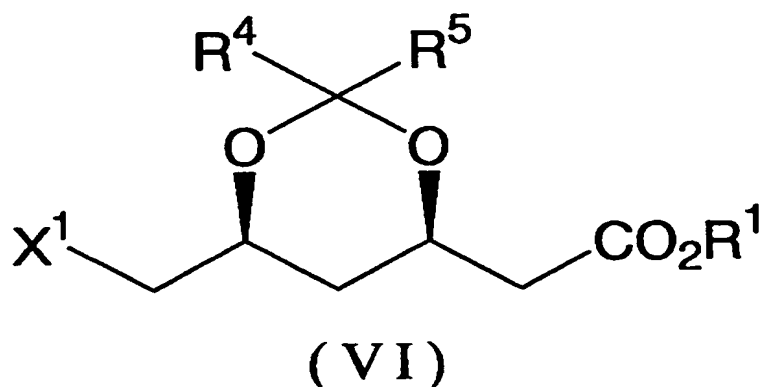
用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

【0093】

工程(3)によって得られる、下記式(VI)；

【0094】

【化53】



【0095】

に示されるハロメチルジオキサニル酢酸誘導体において、 $R^4$ 、 $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基である。

【0096】

また、 $R^4$ 、 $R^5$  は、互いに結合して環を形成していてもよく、例えば、 $R^4$ 、 $R^5$  が環を形成してシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、ベンゾシクロペンタン環等となって、1,3-ジオキサニル環とスピロ構造を形成している場合があげられる。

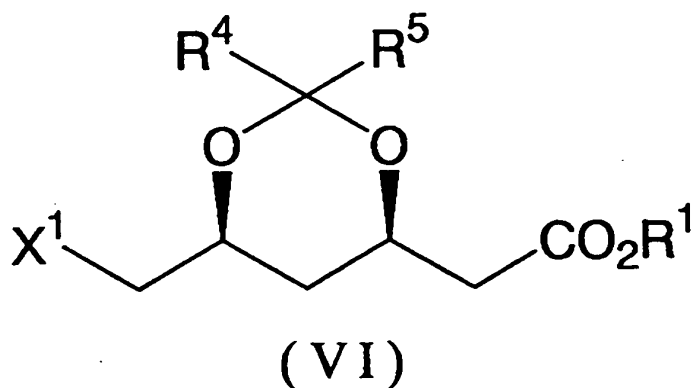
【0097】

工程 (4)

本工程において、工程 (3) で得られた、下記式 (VI) ;

【0098】

【化54】

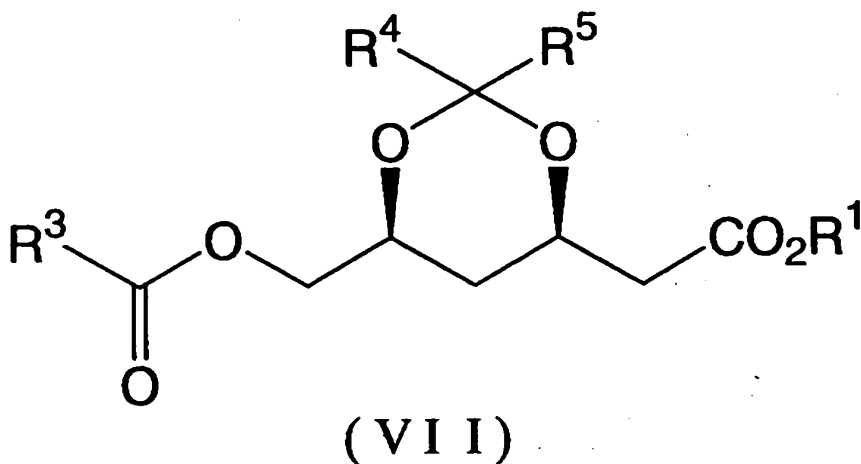


【0099】

に示される (4 R, 6 S) 体の立体配置を有するハロメチルジオキサニル酢酸誘導体を、アシルオキシ化剤でアシルオキシ化することにより下記式 (VII) ;

【0100】

【化55】



【0101】

で表される (4 R, 6 S) 体の立体配置を有するアシルオキシメチルジオキサニル酢酸誘導体を製造する。

【0102】

ここで R<sup>3</sup> は、水素、炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、炭素数 6 ~ 12 のアリール

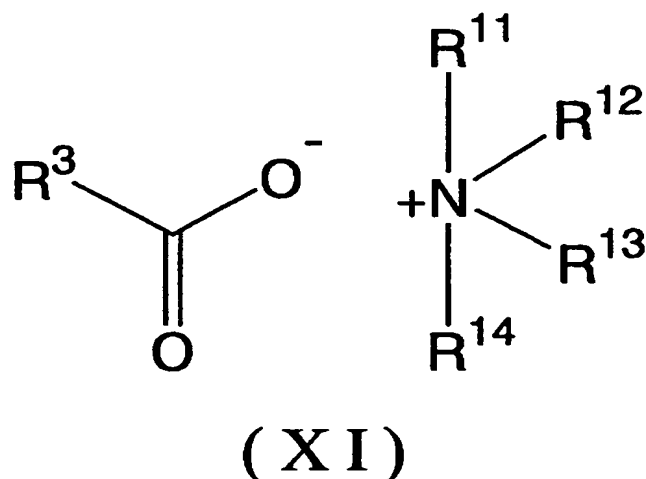
基又は炭素数 7～12 のアラルキル基等であり、具体的には、水素、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ニトロベンジル基等であり、好ましくは、メチル基である。

【0103】

工程 (4) におけるアシルオキシ化剤として、例えば下式 (XI) ；

【0104】

【化 56】



【0105】

に示される 4 級アンモニウムカルボン酸塩が使用できる。R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>は、それぞれ独立して、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ニトロベンジル基等であり、好ましくは、*n*-ブチル基である。

【0106】

ここで用いられる 4 級アンモニウムカルボン酸塩の使用量は、ハロメチルジオキサニル酢酸誘導体に対し、1 モル当量から 5 モル当量、好ましくは 1 モル当量から 3 モル当量である。

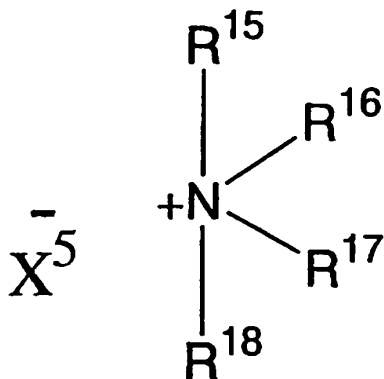
【0107】



また、4級アンモニウムカルボン酸塩の他に、工程（4）におけるアシルオキシ化剤として、例えば下式（XII）；

【0108】

【化57】



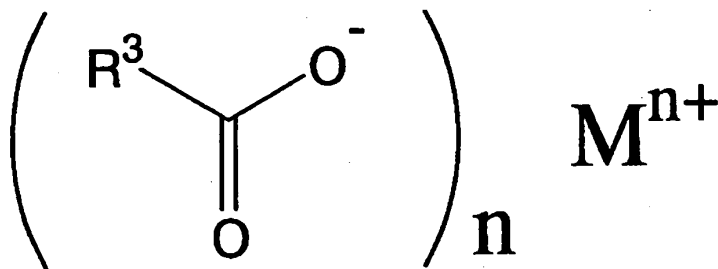
(XII)

【0109】

で表される4級アンモニウム塩と下式（XIII）；

【0110】

【化58】



(XIII)

【0111】

で表されるカルボン酸塩の混合物もまた使用できる。

【0112】

上記の4級アンモニウム塩とカルボン酸塩の混合物によるアシルオキシ化反応は、高価な4級アンモニウムカルボン酸塩を使用せず、比較的高価な4級アンモニ

ウム塩を少量の使用で済ますことができる手法であり、本発明者らによって新たに開発されたものである。

#### 【0 1 1 3】

上記 4 級アンモニウム塩において、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ は、それぞれ独立して、炭素数 1 ～ 1 2 のアルキル基、炭素数 6 ～ 1 2 のアリール基又は炭素数 7 ～ 1 2 のアラルキル基等であり、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ニトロベンジル基等であり、好ましくは、*n*-ブチル基である。

#### 【0 1 1 4】

また、 $X^5$ は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基等であり、具体的には、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシ基、アセトキシ基、ブチロキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロアセトキシ基等であり、好ましくは、塩素、臭素、ヒドロキシ基、アセトキシ基があげられる。より好ましくは塩素又は臭素である。

#### 【0 1 1 5】

上記 4 級アンモニウム塩の使用量は、ハロメチルジオキサニル酢酸誘導体に対し、0. 0 5 モル当量～2 モル当量であり、好ましくは触媒として化学量論量以下、具体的には 0. 1 モル当量から 0. 9 モル当量の量である。

#### 【0 1 1 6】

上記カルボン酸塩において、 $R^3$ は、水素、炭素数 1 ～ 1 2 のアルキル基、炭素数 6 ～ 1 2 のアリール基又は炭素数 7 ～ 1 2 のアラルキル基等であり、具体的には、水素、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ニトロベンジル基等であり、好ましくは、メチル基である。

#### 【0 1 1 7】

Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、具体的には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム等があげられ、好まし

くはナトリウム、カリウム等が挙げられる。

n は M の価数に従い、1 または 2 の整数を示す。

【0118】

上記カルボン酸塩の使用量は、ハロメチルジオキサニル酢酸誘導体に対し、1 モル当量～15 モル当量であり、好ましくは1 モル当量から5 モル当量である。

【0119】

また、4 級アンモニウム塩の  $X^5$  とカルボン酸塩の M との好ましい組み合わせは、4 級アンモニウム塩の  $X^5$  が塩素でカルボン酸塩の M がナトリウムの時と、4 級アンモニウム塩の  $X^5$  が臭素でカルボン酸塩の M がカリウムの時である。

【0120】

工程 (4) の反応において、各種有機溶媒を反応溶媒に使用できる。上記有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。上記有機溶媒は、単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等であり、より好ましくは N, N-ジメチルホルムアミドである。

【0121】

工程 (4) の反応温度は、0℃から200℃、好ましくは50℃から120℃である。

【0122】

工程 (4) の反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、

例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

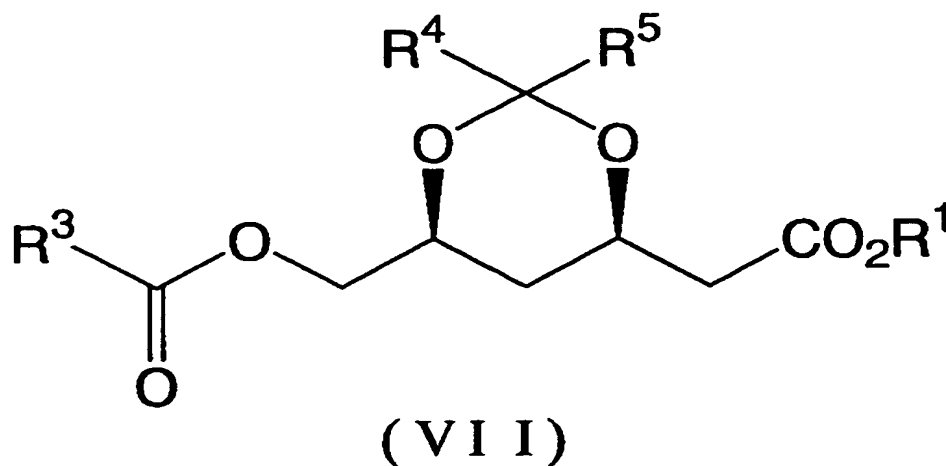
【0123】

#### 工程 (5)

本工程において、工程 (4) で得られた下記式 (V I I) ；

【0124】

【化59】

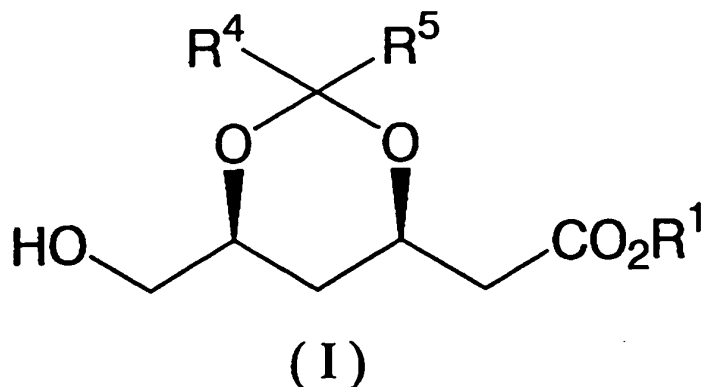


【0125】

で表される (4 R, 6 S) 体の立体配置を有するアシルオキシメチルジオキサニル酢酸誘導体を、公知の方法等により、塩基存在下に加溶媒分解して一般式 (I) ；

【0126】

【化 60】



【0127】

で表される (4 R, 6 S) 体の立体配置を有するヒドロキシメチルジオキサニル酢酸誘導体化合物を製造する。

【0128】

工程 (5) の加溶媒分解において使用できる塩基は、無機または有機塩基、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、アンモニア、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等であり、好ましくは炭酸カリウムである。

【0129】

この場合の塩基の使用量はアシルオキシメチルジオキサニル酢酸誘導体に対し、0.001当量から5当量、好ましくは、0.01当量から1.0当量である。

【0130】

工程 (5) では、加溶媒分解を行うために、水またはプロトン性の有機溶媒、あるいは、水またはプロトン性有機溶媒と非プロトン性有機溶媒の混合溶媒中で反応を行う。上記プロトン性有機溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、メトキシエタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン等のアミン系溶媒；等が挙げられる。上記非プロトン性有機溶媒として、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒ

ドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の含窒素系溶媒；ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

好ましくは水、メタノール、エタノール等が挙げられる。

#### 【0131】

工程（5）の反応温度は、-20℃から100℃、好ましくは-10℃から50℃である。

#### 【0132】

反応終了後、反応液から生成物を取得するためには、一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応終了後、直ちに減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去してから同様の操作を行ってもよい。このようにして得られる目的物は、ほぼ純粋なものであるが、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等一般的な手法により精製を加え、さらに純度を高めてもよい。

#### 【0133】

##### 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。なお、以下の記載において、「%」は特に断らない限り「重量%」を意味する。

#### 【0134】

実施例1 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下tert-ブチルマグネシウムクロリドのトルエン/テトラヒドロフラン（重量比1:2.5）混合溶液（1.8mol/kg）16.7g（30m

mol) に、攪拌下40℃で、ジイソプロピルアミン3.34 g (33 mmol) を滴下し、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド液を調製した。

【0135】

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル(特許第1723728号明細書) 1.0 g (6.0 mmol) と酢酸tert-ブチル1.74 g (15 mmol) を5.0 mlのジメトキシエタンに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に先に調製した塩化マグネシウムジイソプロピルアミド液を3時間かけて滴下し、さらに20℃で16時間攪拌した。

【0136】

別の容器で、濃塩酸7.88 g、水20 g、酢酸エチル20 mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

【0137】

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル=80：20)にて精製し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル1.14 g(無色油状物)を収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz/ppm) ; 1.48 (9H, s), 2.84 (1H, dd), 2.91 (1H, dd), 3.05 (1H, bs), 3.41 (2H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 4.28-4.36 (1H, m)

【0138】

実施例2 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル1.0 g (6.0 mmol) と酢酸tert-ブチル2.78 g (24 mmol) を5.0 mlのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液にリチウムジイソプロピルアミド24 mmol含有のテトラヒドロフラン溶液を20分かけて滴下し、さらに5～20℃で16時間攪拌した。

## 【0139】

別の容器で、濃塩酸 6.31 g、水 20 g、酢酸エチル 20 ml を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

## 【0140】

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製 Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル = 80 : 20) にて精製し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 tert-ブチル 86 mg (無色油状物) を収率 6% で得た。

## 【0141】

実施例 3 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 tert-ブチル

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 3.0 g (18.0 mmol) と酢酸 tert-ブチル 5.22 g (45 mmol) と塩化マグネシウム 6.86 g (72 mmol) を 10.0 ml のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃ で攪拌した。この溶液にリチウムジイソプロピルアミド 90 mmol 含有のテトラヒドロフラン溶液を 1 時間かけて滴下し、さらに 25℃ で 3 時間攪拌した。

別の容器で、濃塩酸 21.7 g、水 30 g、酢酸エチル 30 ml を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で 2 回洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 tert-ブチルを含む赤色の油状物を 5.62 g 得た。

この油状物を、高速液体クロマトグラフィー (カラム：ナカライテスク社製 コシモシル 5CN-R (4.6 mm x 250 mm)、溶離液：水/アセトニトリル = 9/1、流速：1.0 ml/min、検出：210 nm、カラム温度：40℃、) で分析した結果、反応収率は 65% であった。

## 【0142】

実施例 4 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 tert-ブチル



アルゴン雰囲気下 *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) 150 mL (240 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 26.71 g (264 mmol) とテトラヒドロフラン 18.8 g からなる溶液を滴下し、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

## 【0143】

(3*S*)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 12.5 g (75 mmol) と酢酸 *tert*-ブチル 17.4 g (150 mmol) を 20 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃ で攪拌した。この溶液に、*tert*-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン/テトラヒドロフラン (重量比 1:2.5) 混合溶液 (1.8 mol/kg) 42.9 g (75 mmol) を 30 分かけて滴下し、さらに 5℃ で 30 分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 3 時間かけて滴下し、さらに 5℃ で 16 時間攪拌した。

## 【0144】

別の容器で、濃塩酸 60.38 g、水 31.3 g、酢酸エチル 50 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で 2 回洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、(5*S*)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチルを含む赤色の油状物を 22.0 g 得た。

このものの反応収率を実施例 3 に記載の方法により分析したところ、78%であった。

## 【0145】

実施例 5 (3*R*, 5*S*)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸 *tert*-ブチル

前記の A 培地 50 mL を 500 mL 容坂口フラスコに入れ殺菌後、表 1 に示す微生物をそれぞれ植菌した。そして 30℃ で 2 日間好氣的に振とう培養を行なった。この培養液から遠心分離によって菌体を集め、(5*S*)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 *tert*-ブチル (実施例 1 に記載の方法にて合成) 1%、グルコース 2% 50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.5) 25 mL に懸濁し、500 mL 容坂口フラスコに入れて 30℃、20 時間振とう反応させた。

反応後、反応液に同体積の酢酸エチルを加えて2回抽出し、酢酸エチル相を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ナカライテスク社製コスモシール5CN-R（4.6mm×250mm）、溶離液：1mMリン酸水溶液／アセトニトリル＝5／1、流速：0.7ml/min、検出：210nm、カラム温度：30℃、）で分析して、反応率および生成した（3R, 5S）-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチルのジアステレオマー比を測定した。その結果を表1に示す。

【0146】

【表 1】

微生物	反応率 (%)	ジアステレオマー比 (3R, 5S) : (3S, 5S)
ホルモアス・プラティゴデイス (Hormoascus platypodis) IF01471	39	100:0
キャンディダ・カタリスラータ (Candida catenulata) IF00745	41	100:0
キャンディダ・ディバーサ (Candida diversa) IF01019	33	100:0
キャンディダ・フラクタス (Candida fructus) IF01581	27	100:0
キャンディダ・グラエボサ (Candida glauca) IF01353	64	100:0
キャンディダ・グイラーモネン (Candida guilliermondii) IF00454	9	100:0
クリプトコッカス・フミコラ (Cryptococcus humicola) IF00760	20	100:0
キャンディダ・インターメディア (Candida intermedia) IF00761	24	94:6
キャンディダ・マグノリア (Candida magnoliae) IF00705	71	100:0
キャンディダ・ムサエ (Candida musae) IF01582	24	100:0
キャンディダ・ピントロペシ (Candida pintoepesi) IF00729	29	100:0
キャンディダ・ピナス (Candida pinus) IF00741	54	100:0
キャンディダ・サケ (Candida sake) IF00435	32	100:0
キャンディダ・ソノレンシス (Candida sonorensis) IF010027	23	100:0
キャンディダ・トロピカルリス (Candida tropicalis) IF01401	28	95:5
クリプトコッカス・ラウレンティ (Cryptococcus laurentii) IF00609	14	100:0
クリプトコッカス・テラウス (Cryptococcus terreus) IF00727	37	100:0
デバリオマイセス・ハンセニ (Debaryomyces hansenii) IF00058	16	100:0
デバトリカム・エリエンシス (Geotrichum erlense) ATCC22311	24	89:11
クライシア・カプスラータ (Kuraishia capsulata) IF00721	12	100:0
クルイペロマイセス・マルキアヌス (Kluyveromyces marxianus) IF00288	8	100:0
ピキア・ボビス (Pichia bovis) IF01886	61	95:5
ヤマダジマ・ハプロフィア (Yamadazyma haplophila) IF00947	10	100:0
ピキア・メンブランファシエンシス (Pichia membranaefaciens) IF00458	27	95:5
ロードトルラ・グルチニス (Rhodotorula glutinis) IF01099	12	100:0
サッカロマイセス・セラベシエ (Saccharomyces cerevisiae) IF00718	16	89:11
シゾブラストス・コバヤシ (Schizoblastosporion kobayasi) IF01644	26	100:0
キャンディダ・クラウゼニ (Candida clausenii) IF00759	24	90:10
デバリオマイセス・ロウベルティ (Debaryomyces robertsii) IF01277	20	100:0
デバリオマイセス・ロウゼニ (Zygosaccharomyces rouxii) IF00493	22	89:11

【0147】

実施例6 (3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチル

A培地3Lを含む5L容ミニジャーファーマンターに、キャンディダ・マグノリエ (*Candida magnoliae*) IFO0705を植菌し、30℃、通気0.5vvm、攪拌500rpmにて24時間培養した。培養終了後、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル(実施例1に記載の方法にて合成)30gとグルコース60gを添加し、pHを苛性ソーダで6.5に保ちながら18時間反応させた。反応終了後遠心分離により菌体を除去した上清を、酢酸エチル1.5Lで2回抽出した。得られた有機相を無水芒晶で脱水したのち減圧下脱溶剤し、固体の(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチル24gを得た。このもののジアステレオマー比を実施例5記載の方法により分析したところ、(3R, 5S)/(3S, 5S)=100/0であった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm); 1.47 (9H, s), 1.62-1.78 (2H, m), 2.43 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.51-3.58 (2H, m), 3.75 (1H, bs), 3.84 (1H, bs), 4.07-4.13 (1H, m), 4.23-4.28 (1H, m)

【0148】

実施例7 2-[(4R, 6S)-6-(クロロメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチル

(3R, 5S)-6-クロロ-3, 5-ジヒドロキシヘキサン酸tert-ブチル(実施例6に記載の方法にて合成)1.08g (4.52mmol)をアセトン4.0mlに溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン0.83ml (6.8mmol)、p-トルエンスルホン酸8.6mg (0.045mmol)を順次加え、室温で4.5時間攪拌した。減圧下に反応溶媒と過剰の2, 2-ジメトキシプロパンを留去し、残査に飽和重曹水10mlを加え、n-ヘキサンで3回抽出した。

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して2-[(4R, 6S)-6-(クロロメチル)-2, 2-ジメチル

ル-1, 3-ジオキサン-4-イル] 酢酸tert-ブチル1.25g (無色油状物) を収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm); 1.25 (1H, dd), 1.39 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (1H, dt), 2.33 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 2.40 (1H, dd), 2.51 (1H, dd), 4.03-4.10 (1H, m), 4.25-4.30 (1H, m)

【0149】

実施例8 2-[(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[(メチルカルボニルオキシ)メチル]-1, 3-ジオキサン-4-イル] 酢酸tert-ブチル

2-[(4R, 6S)-6-(クロロメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル] 酢酸tert-ブチル (実施例7に記載の方法にて合成) 1.00g (3.60mmol)、臭化テトラn-ブチルアンモニウム1.16g (3.60mmol)、酢酸カリウム1.76g (18.0mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド10ml中に懸濁し、100℃で20時間攪拌した。室温まで冷却の後、水20mlを加え、n-ヘキサンで3回抽出した。

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製 Kieselgel 60、ヘキサン: 酢酸エチル=80:20) にて精製し、2-[(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[(メチルカルボニルオキシ)メチル]-1, 3-ジオキサン-4-イル] 酢酸tert-ブチル0.88g (白色固体) を収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm); 1.27 (1H, dd,  $J=23.9, 11.7\text{Hz}$ ), 1.39 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, s), 1.57 (1H, dm,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 2.08 (3H, s), 2.32 (1H, dd,  $J=15.1, 5.9\text{Hz}$ ), 2.45 (1H, dd,  $J=15.1, 6.8\text{Hz}$ ), 3.97-4.16 (3H, m), 4.25-4.33 (1H, m)

【0150】

実施例 9 2-[(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[(メチルカルボニルオキシ)メチル]-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチル  
 2-[(4R, 6S)-6-(クロロメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチル (実施例 8 に記載の方法にて合成)  
 1.00 g (3.60 mmol)、塩化テトラn-ブチルアンモニウム 0.5 g  
 (1.80 mmol)、酢酸ナトリウム 0.89 g (10.8 mmol) を N,  
 N-ジメチルホルムアミド 10 ml 中に懸濁し、100℃で 20 時間攪拌した。  
 室温まで冷却の後、水 20 ml を加え、n-ヘキサンで 3 回抽出した。

抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に  
 溶媒を留去した。残渣に再び n-ヘキサン 8.0 ml を加え、50℃で加熱溶解  
 した後、-20℃まで冷却した。析出した結晶をろ別、冷 n-ヘキサンによる洗  
 浄、減圧下に乾燥させて、2-[(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[(メチルカルボニルオキシ)メチル]-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチル 0.76 g (白色針状結晶) を収率 70% で得た。

【0151】

実施例 10 2-[(4R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチル

2-[(4R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[(メチルカルボニルオキシ)メチル]-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチル (実施例 9 の  
 方法により調製) 10 g (33.1 mmol) を 100 ml のメタノールに溶解  
 し、氷冷攪拌下、炭酸カリウム 0.46 g (3.3 mmol) を加え、そのまま  
 氷冷攪拌を 4 時間継続した。この反応液から減圧下に反応溶媒を留去し、水 50  
 ml を加え、0.1 N 塩酸にて中和した。上記溶液を酢酸エチルで抽出し、得ら  
 れた有機層を、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。  
 残渣として得られた油状物を、真空ポンプを用いて 1 Torr 以下の高真空下  
 におき、溶媒をほぼ完全に除去して、2-[(4R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチル 8.6 g (無色油状物) を収率 100% で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm) ; 1.29-1.52 (2

H, m), 1.39 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.47 (3H, s), 2.05 (1H, bs), 2.33 (1H, dd, J=15.1, 5.9 Hz), 2.44 (1H, dd, J=15.1, 6.8 Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.27-4.33 (1H, m)

【0152】

【発明の効果】

本発明は、上述の構成よりなるので、医薬品中間体、特にはHMG-CoA還元酵素阻害剤中間体として有用な光学活性2-[6-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジオキサン-4-イル]酢酸誘導体を、低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品中間体として有用な光学活性 2-〔6-（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジオキサン-4-イル〕酢酸誘導体を、超低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価な原料から簡便に製造できる方法を提供する。

【解決手段】 酢酸エステル誘導体に対し、塩基または 0 価の金属のいずれかを作用させて調製されるエノラートをヒドロキシ酪酸誘導体に -30℃以上の温度で反応させヒドロキシオキソヘキサン酸誘導体を製造し、この化合物を微生物を用いて還元することによりジヒドロキシヘキサン酸誘導体を製造し、次に酸触媒下アセタール形成反応剤で処理することによりハロメチルジオキサニル酢酸誘導体を製造し、さらにアシルオキシ化剤でアシルオキシ化することによりアシルオキシメチルジオキサニル酢酸誘導体を製造し、最後に塩基存在下に加溶媒分解することからなる光学活性 2-〔6-（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジオキサン-4-イル〕酢酸誘導体の製造法。

【選択図】 なし



認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第158033号
受付番号	59900531267
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成11年 6月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 6月 4日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日	1990年 8月27日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名	鐘淵化学工業株式会社